

Deep brain stimulation and the cerebellum

Citation for published version (APA):

MoersHornikx, V. M. P. (2013). *Deep brain stimulation and the cerebellum*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2013

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

The role of the cerebellum in modulating behaviour is currently a subject of extensive investigation using a variety of techniques. Research aimed at the anatomical and functional connections of the cerebellum forms one way of addressing this topic. Deep brain stimulation (DBS) can affect distant structures and can thus be used to analyse the existence of functional connections with cerebellar structures. In our study we analysed the involvement of the cerebellum in behaviour modulated by DBS. In this thesis, the results of several studies in which we examined the neuronal activity of the deep cerebellar nuclei (DCbN) following DBS in animal models have been presented.

Changes of impulsive behaviour have been described in patients with cerebellar lesions. In **chapters 2 and 3** we studied the relationship between impulsivity and the cerebellum. Here we demonstrated that DBS of the mediodorsal nucleus of the thalamus (MD) results in an increase of impulsive behaviour and decreased activity of the DCbN (**chapter 2**). In contrast, DBS of the ventrolateral thalamic nucleus (VL) had no influence on impulsivity and did not change neuronal activity of the DCbN. DBS of the subthalamic nucleus (STN) has previously been shown to improve motor parameters and decrease impulsivity in naïve rats as well as in a rat model of Parkinson's disease. In **chapter 3** we showed that DBS of this nucleus resulted in increased neuronal activity of the DCbN.

The dorsolateral periaqueductal grey (dIPAG) and the ventromedial hypothalamus (VMH) are both constituents of the fear network. DBS of these areas in rats leads to panic-like behaviour and can therefore be used as a model for panic attacks. Using this model we showed that panic behaviour is accompanied by decreased activity of the DCbN (**chapter 4**). dIPAG stimulated animals that are returned to the experimental arena twelve hours after stimulation show a freezing response indicating conditioned fear. In contrast to the findings following acute dIPAG stimulation, we found no altered activity of DCbN following this conditioned response (**chapter 5**).

The relationship between the cerebellum and epilepsy was first suggested by Hunt when he noted the coexistence of myoclonic epilepsy with cerebellar atrophy. Lesions of the cerebellum have been shown to induce or facilitate seizures and seizure spread. Cerebellar stimulation has been explored as possible treatment, with inconsistent results. Amygdala kindling is a model in which repeated subthreshold stimulation of the amygdala causes seizures of increasing severity, which is used as a model of chronic epilepsy. Fully kindled rats were characterized by a significantly decreased neuronal activity in the DCbN (**chapter 6**). This activity correlated negatively with the afterdischarge threshold.

These results lead us to conclude that abnormal or disruptive behaviour is accompanied by decreased activity in the DCbN, whereas favourable behaviour is associated with increased activity in the DCbN. This adds to the evidence that the cerebellum plays a role in modulating behaviour. It has been proposed that the cerebellum forms internal models of neurological processes which are constantly fine-

tuned by error signals. These internal models allow the brain to direct these processes, either motor or mental, without having to rely on direct sensory feedback. Damage to the cerebellum may hamper the fine-tuning and accessibility of these models, leading to motor, behavioural or cognitive problems depending on the localisation of the lesion.

The uniform manner in which the cerebellum seems to process information means that the neurological processes it has influence on are defined by its anatomical connections. Animal research has shown that there are several independent loops between the cerebellum and the cortex, passing through several thalamic nuclei, as well as between the cerebellum and the basal ganglia. Our results confirm the existence of functional connections between the cerebellum and the MD nucleus of the thalamus (**chapter 2**), the STN (**chapter 3**), the dIPAG and the VMH (**chapter 4**), and the amygdala (**chapter 6**). Improvement of neuroimaging techniques such as functional MRI and diffusion tensor imaging have already proven their value in analyzing these anatomical and functional connections in humans. Their role in this research is expected to grow in the coming years.

Cerebellar stimulation has been performed in the past in animal models to analyse connections of the cerebellum with the limbic system and to elucidate the role of the cerebellum in epilepsy. It has also been studied as a therapeutic option in patients with epilepsy and spasticity, with inconsistent results. We suggest future research using DBS of the cerebellar nuclei to further evaluate their role in behaviour and epilepsy and to analyse the possible therapeutic effect in animal models of epilepsy and neuropsychiatric diseases. The results of these studies may lead to therapeutic implementation of cerebellar stimulation.

Conclusion

This thesis demonstrates that the cerebellum plays a role in the modulation of behaviour. Decreased activity of the deep cerebellar nuclei is associated with abnormal behaviour (impulsivity, panic attacks and seizures). This adds to the body of evidence that the cerebellum modulates all aspects of neurological functioning, possibly by forming internal models that allow motor and mental processes to be performed accurately and swiftly. Cerebellar lesions can lead to behavioural and cognitive problems, depending on the localisation of the lesion. This also explains cognitive and behavioural problems seen in congenital cerebellar abnormalities and in children following cerebellar tumour resection. Furthermore cerebellar abnormalities are found in neuropsychiatric diseases. These aspects of cerebellar function still receive too little attention in clinical practice. Future studies are necessary to increase our knowledge on the exact role of the cerebellum and the mechanisms underlying its influence on the brain. This will hopefully lead to more awareness of the presence of cognitive and behavioural problems in patients with cerebellar lesions. Finally, our results justify the

evaluation of direct cerebellar stimulation in models of neurological and psychiatric disease.

Samenvatting

Samenvatting

De rol van het cerebellum in het moduleren van gedrag wordt momenteel met verschillende technieken onderzocht. Een van deze technieken betreft het onderzoeken van anatomische en functionele verbindingen van het cerebellum. Diepe hersenstimulatie (DBS; deep brain stimulation) kan gebieden op afstand beïnvloeden en kan dus worden gebruikt om de aanwezigheid van functionele verbindingen van de gestimuleerde gebieden met de kleine hersenen te onderzoeken. In onze studie onderzochten wij de betrokkenheid van het cerebellum bij gedrag dat gemoduleerd was door DBS. In dit proefschrift hebben wij de resultaten gepresenteerd van een aantal studies waarin we de neuronale activiteit van de diepe kernen van het cerebellum (DCbN; deep cerebellar nuclei) als gevolg van DBS in diermodellen hebben onderzocht.

Veranderingen van impulsief gedrag zijn beschreven bij patiënten met schade van het cerebellum. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben wij het verband tussen het cerebellum en impulsiviteit onderzocht. We hebben aangetoond dat DBS van de mediodorsale (MD) thalamuskern leidt tot een toename van impulsiviteit en een afname van de neuronale activiteit in de DCbN (**hoofdstuk 2**). DBS van de ventrolaterale thalamuskern (VL) heeft daarentegen geen invloed op impulsiviteit of neuronale activiteit van de DCbN. Het is al eerder aangetoond dat DBS van de subthalamische kern (STN) in naïeve ratten en in een ratmodel van de ziekte van Parkinson leidt tot een verbetering van motore parameters en een afname van impulsiviteit. In **hoofdstuk 3** hebben we laten zien dat DBS van deze kern leidt tot een toename van de neuronale activiteit in de DCbN.

Het dorsolaterale periaqueductale grijs (dIPAG) en de ventromediale hypothalamus (VMH) maken beide onderdeel uit van het angst netwerk. DBS van deze gebieden leidt tot paniekachtig gedrag en kan worden gebruikt als een model voor paniekaanvallen. Gebruik makend van dit model hebben wij aangetoond dat paniekgedrag gepaard gaat met een afgenomen neuronale activiteit in de DCbN (**hoofdstuk 4**). Dieren die in het dIPAG zijn gestimuleerd en 12 uur later weer terug worden gezet in de experimentele arena vertonen angstgedrag hetgeen duidt op geconditioneerde angst. In tegenstelling tot de bevindingen na acute dIPAG-stimulatie vonden we geen verandering in de neuronale activiteit van de DCbN na dergelijke geconditioneerde angst (**hoofdstuk 5**).

De relatie tussen epilepsie en het cerebellum werd voor het eerst gelegd door Hunt toen hij het samen voorkomen van myoclonie epilepsie en cerebellaire atrofie beschreef. Letsels van het cerebellum kunnen leiden tot epileptische aanvallen of het opwekken en spreiden hiervan faciliteren. Cerebellaire stimulatie werd reeds onderzocht als mogelijke behandeling, met tegenstrijdige resultaten. Amygdala kindling is een model waarbij herhaalde elektrische stimulatie van de amygdala leidt tot epileptische aanvallen met toenemende ernst, hetgeen gebruikt wordt als model voor chronische epilepsie. Volledig gekindelde ratten toonden een significante afname

van de neuronale activiteit in de DCbN (**hoofdstuk 6**). Deze activiteit toonde een negatieve correlatie met de afterdischarge drempel.

Deze resultaten hebben geleid tot de conclusie dat afwijkend gedrag is geassocieerd met een afgenomen activiteit van de DCbN terwijl gunstig gedrag is geassocieerd met een toename van deze activiteit. Dit versterkt het bewijs dat het cerebellum is betrokken bij het moduleren van gedrag. Er is al voorgesteld dat het cerebellum interne modellen vormt van neurologische processen en dat deze modellen continu worden bijgeschaafd door feedback signalen. Deze interne modellen stellen de hersenen in staat deze motore en mentale processen vlot te laten verlopen zonder afhankelijk te zijn van directe feedback. Beschadiging van het cerebellum kan het bijwerken en de beschikbaarheid van deze modellen hinderen en leiden tot motorische, gedragsmatige of cognitieve problemen, afhankelijk van welk gebied van het cerebellum is aangedaan.

De uniforme manier waarop het cerebellum informatie lijkt te verwerken betekent dat de neurologische processen waar het invloed op uitoefent bepaald worden door de anatomische verbindingen. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat er meerdere onafhankelijke gesloten circuits bestaan tussen de cerebrale cortex en het cerebellum die door meerdere thalamuskernen lopen. Tevens bestaat er een dergelijk circuit tussen de basale kernen en het cerebellum. Onze resultaten bevestigen de aanwezigheid van functionele verbindingen tussen het cerebellum en de MD thalamuskern (**hoofdstuk 2**), STN (**hoofdstuk 3**), het dIPAG en de VMH (**hoofdstuk 4**) en de amygdala (**hoofdstuk 6**). Verbetering van beeldvormende technieken zoals functionele MRI en diffusion tensor imaging zijn al waardevol gebleken in het onderzoek van deze verbindingen in mensen. Hun rol in dit onderzoek zal naar verwachting alleen maar toenemen in de komende jaren.

Cerebellaire stimulatie werd in het verleden reeds toegepast om verbindingen van het cerebellum met het limbische systeem te onderzoeken en om de rol van het cerebellum in epilepsie op te helderen. Het werd tevens onderzocht als mogelijke therapeutische optie in patiënten met epilepsie en spasticiteit, met wisselend resultaat. Wij stellen verder onderzoek voor met DBS van de DCbN om hun rol in gedrag en epilepsie verder te verduidelijken en om het mogelijk therapeutische effect te onderzoeken in diermodellen van epilepsie en neuropsychiatrische ziektebeelden. De resultaten van deze studies zouden kunnen leiden tot de therapeutische implementatie van cerebellaire stimulatie.

Conclusie

Dit proefschrift toont aan dat het cerebellum een rol speelt in het moduleren van gedrag. Afgenomen activiteit in de diepe cerebellaire kernen is geassocieerd met afwijkend gedrag (impulsiviteit, angst en epilepsie). Dit voegt toe aan het bewijs dat het cerebellum alle neurologische processen beïnvloedt, mogelijk door interne

modellen te vormen die snelle en accurate uitvoering van motore en mentale processen mogelijk maken. Cerebellaire laesies kunnen leiden tot motore en gedragsproblemen, afhankelijk van de lokalisatie van de laesie. Dit verklaart ook de cognitieve en gedragsproblemen die worden gezien in kinderen met aangeboren afwijkingen van het cerebellum of na verwijdering van een cerebellaire tumor. Verder worden cerebellaire afwijkingen ook gevonden in neuropsychiatrische aandoeningen. Deze aspecten van de functie van het cerebellum krijgen nog veel te weinig aandacht in de klinische praktijk. Verder onderzoek is noodzakelijk om de precieze rol van het cerebellum en de manier waarop het de hersenen beïnvloedt te begrijpen. Dit leidt hopelijk tot meer aandacht voor de aanwezigheid van cognitieve en gedragsproblemen in patiënten met cerebellaire beschadigingen. Als laatste rechtvaardigen onze resultaten onderzoek naar directe cerebellaire stimulatie in modellen van neurologische en psychiatrische aandoeningen.